SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§▲
Transtec®, 35 mikrograma/h, transdermalni flaster
§▲
Transtec®, 52,5 mikrograma/h, transdermalni flaster
§▲
Transtec®, 70 mikrograma/h, transdermalni flaster

INN: buprenorfin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek Transtec 35 mikrograma/h:
Jedan transdermalni flaster sadrži 20 mg buprenorfina.
Dodirna površina koja sadrži aktivnu supstancu: 25 cm^2
Nominalna brzina oslobađanja: 35 mikrograma buprenorfina na sat (tokom 96 sati).

Lek Transtec 52,5 mikrograma/h:
Jedan transdermalni flaster sadrži 30 mg buprenorfina.
Dodirna površina koja sadrži aktivnu supstancu: 37,5 cm^2
Nominalna brzina oslobađanja: 52,5 mikrograma buprenorfina na sat (tokom 96 sati).

Lek Transtec 70 mikrograma/h:
Jedan transdermalni flaster sadrži 40 mg buprenorfina.
Dodirna površina koja sadrži aktivnu supstancu: 50 cm^2
Nominalna brzina oslobađanja: 70 mikrograma buprenorfina na sat (tokom 96 sati).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni flaster.

Lek Transtec 35 mikrograma/h:
Pravougaoni flaster sa zaobljenim uglovima na čvrstom zaštitnom aluminijumskom sloju koji se uklanja, sa pokrovnim slojem boje kože. U centralnom delu je postavljen rezervoar sa lekom.

Lek Transtec 52,5 mikrograma/h:
Pravougaoni flaster sa zaobljenim uglovima na čvrstom zaštitnom aluminijumskom sloju koji se uklanja, sa pokrovnim slojem boje kože. U centralnom delu je postavljen rezervoar sa lekom.

Lek Transtec 70 mikrograma/h:
Pravougaoni flaster sa zaobljenim uglovima na čvrstom zaštitnom aluminijumskom sloju koji se uklanja, sa pokrovnim slojem boje kože. U centralnom delu je postavljen rezervoar sa lekom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Transtec se primenjuje u terapiji umerenog do jakog kancerskog bola, kao i jakog bola koji ne reaguje na neopioidne analgetike.
Lek Transtec nije pogodan za terapiju akutnog bola.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijenti stariji od 18 godina

Dozu Transtec transdermalnog flastera je potrebno prilagoditi individualno prema stanju svakog pacijenta (intenzitet bola, trpljenje, individualna reakcija). Poželjno je dati najnižu moguću dozu koja obezbeđuje adekvatno ublažavanje bola. Za adaptivno lečenje na raspolaganju su transdermalni flasteri u tri jačine: Transtec 35 mikrograma/h, Transtec 52,5 mikrograma/h i Transtec 70 mikrograma/h.

Odabir početne doze: kod pacijenata koji ranije nisu primali nikakve analgetike trebalo bi početi sa transdermalnim flasterom najmanje jačine (lek Transtec 35 mikrograma/h). Kod pacijenata koji su ranije dobijali analgetik I stepena prema WHO analgetskoj lestvici (neopioidni analgetik) ili analgetik II stepena (slab opioid), takođe treba početi sa lekom Transtec 35 mikrograma/h. Prema preporukama WHO, primena neopioidnih analgetika se može nastaviti u zavisnosti od opšteg zdravstvenog stanja pacijenta.

Kod prelaska pacijenta sa nekog analgetika III stepena (jaki opioidi) na lek Transtec i biranja početne jačine transdermalnog flastera, u obzir treba uzeti prethodno lečenje, način primene i srednju dnevnu dozu, kako bi se izbegao recidiv bola. Preporučuje se titriranje doze individualno, počevši sa najmanjom jačinom transdermalnog flastera (lek Transtec 35 mikrograma/h). Klinička iskustva su pokazala da pacijenti koji su prethodno lečeni većim dnevnim dozama jakog opioida (približno 120 mg morfina oralno), mogu započeti terapiju sledećom većom jačinom transdermalnog flastera (videti odeljak 5.1).

Da bi se osigurala individualna adaptacija doze u određenom vremenskom periodu, tokom titracije doze trebalo bi biti dostupni dodatni analgetici sa trenutnim oslobađanjem.
Potrebna jačina leka Transtec mora se prilagoditi potrebama svakog pacijenta ponaosob i kontrolisati u redovnim vremenskim razmacima.
Nakon primene prvog Transtec transdermalnog flastera, koncentracija buprenorfina u serumu podjednako polako raste i kod pacijenata prethodno lečenih analgeticima i kod onih koji to nisu. Zbog toga je u početku malo verovatno da će efekat brzo nastupiti, pa zato analgetsko delovanje treba prvi put procenjivati tek nakon 24 sata.
Prethodnu analgetsku terapiju (sa izuzetkom transdermalnih opioida) treba zadržati u istoj dozi tokom prvih 12 sati nakon prelaska na lek Transtec kao i odgovarajuće „rescue“ analgetike za hitno ublažavanje bolova prema potrebi u sledećih 12 sati.

Titracija doze i terapija održavanja

Transtec flaster treba menjati najkasnije nakon 96 sati (4 dana). Zbog pogodnosti primene transdermalni flaster se može menjati dva puta nedeljno u pravilnim razmacima, na primer uvek ponedeljkom ujutro i četvrtkom uveče. Dozu bi trebalo individualno titrirati sve dok se ne postigne analgetska efikasnost. Ako se na kraju početnog perioda primene ne postigne dovoljna analgezija, doza se može povećati ili upotrebom više od jednog Transtec transdermalnog flastera iste jačine ili prelaskom na transdermalni flaster sledeće veće jačine. Istovremeno se ne sme primeniti više od dva transdermalna flastera, bez obzira na njihovu jačinu.
Pre primene sledeće jačine Transtec transdermalnog flastera treba uzeti u obzir ukupnu dozu opioida koju je pacijent dobijao kao dodatnu terapiju uz prethodni transdermalni flaster, to jest ukupno potrebnu dozu opioida, te tome podesiti potrebnu dozu. Pacijentima kojima je potreban dodatni analgetik (npr. za

probijajuću bol) za vreme terapije održavanja mogu, uz transdermalni flaster, uzimati npr 0,2 mg – 0,4 mg buprenorfina sublingvalno svaka 24 sata. Ako je potrebno redovno dodatno uzimanje 0,4 – 0,6 mg buprenorfina sublingvalno, trebalo bi primeniti sledeću veću jačinu.

Pedijatrijska populacija
S obzirom na to da lek Transtec nije ispitivan kod pacijenata mlađih od 18 godina, ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata tog uzrasta.

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata nije potrebno podešavati dozu leka Transtec.

Pacijenti sa insuficijencijom bubrega
S obzirom na to da se farmakokinetika buprenorfina ne menja tokom zatajenja bubrega, lek Transtec se može koristiti i kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, a takođe i kod pacijenata koji su na dijalizi.

Pacijenti sa insuficijencijom jetre
Buprenorfin se metaboliše u jetri. Oštećena funkcija jetre može uticati na jačinu i trajanje delovanja buprenorfina. Zbog toga se pacijenti sa insuficijencijom jetre trebaju pažljivo nadzirati tokom lečenja lekom Transtec.

Način primene

Lek Transtec se nanosi na neiritiranu, čistu kožu, na ravnu površinu koja nije obrasla dlakom, ali se ne sme nanositi na deo kože na kojem su veliki ožiljci. Na gornjem delu tela najbolje ga je nanositi na gornji deo leđa ili deo grudnog koša ispod ključne kosti. Dlake bi trebalo odrezati makazama (ne smeju se brijati!). Za eventualno čišćenje mesta aplikacije upotrebljava se voda. Ne sme se upotrebljavati sapun ni bilo koje sredstvo za čišćenje. Na delu kože koji je odabran za nanošenje Transtec flastera treba izbegavati primenu kožnih preparata koji bi mogli nepovoljno uticati na prijanjanje transdermalnog flastera.
Pre aplikacije koža mora biti potpuno suva. Lek Transtec se nanosi odmah nakon što se izvadi iz vrećice. Nakon uklanjanja zaštitne folije, transdermalni flaster treba dlanom ruke čvrsto pritisnuti na kožu i držati oko 30 sekundi. Kupanje, tuširanje ili plivanje neće uticati na transdermalni flaster. Ipak, transdermalni flaster se ne sme izlagati prekomernoj vrućini (npr. sauna, infracrveno zračenje).

Transtec flaster nosi se kontinuirano 4 dana. Nakon uklanjanja prethodnog transdermalnog flastera, novi Transtec transdermalni flaster nanosi se na drugo mesto na koži. Pre nego što se novi transdermalni flaster može naneti na isto mesto na koži, mora proći najmanje nedelju dana.

Trajanje primene

Lek Transtec se ni pod kojim okolnostima ne sme primenjivati duže nego što je to apsolutno neophodno. Ukoliko je, s obzirom na prirodu i težinu bolesti, potrebno dugotrajno lečenje, pacijent se mora redovno i pažljivo nadzirati (prema potrebi, uz prekide lečenja) da bi se utvrdilo da li je dalje lečenje potrebno i u kojoj meri.

Prekid primene

Nakon uklanjanja trandermalnog flastera Transtec postepeno se smanjuje koncentracija buprenorfina u serumu zbog čega se određeno vreme održava analgetski efekat. To treba uzeti u obzir kada se nakon terapije lekom Transtec uzimaju drugi opioidi. Opšte je pravilo: sledeći opioid se ne sme primenjivati unutar 24 sata nakon uklanjanja trandermalnog flastera Transtec. U ovom se času raspolaže samo sa ograničenim podacima koji se odnose na početnu dozu drugih opioida koji bi se primenjivali nakon prekida upotrebe leka Transtec.

4.3. Kontraindikacije

Primena transdermalnog flastera Transtec je kontraindikovana u sledećim slučajevima:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- pacijenti zavisni od opioida i na terapiji odvikavanja od narkotika
- stanja kada su centar za disanje i funkcija disanja teško oštećeni ili bi mogli postati oštećeni
- pacijenti koji uzimaju MAO inhibitore ili su ih uzimali tokom poslednje dve nedelje (videti odeljak 4.5)
- pacijenti koji boluju od miastenije gravis
- pacijenti koji boluju od delirium tremensa
- trudnoća (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Transtec se sme upotrebljavati samo uz poseban oprez u slučaju akutne intoksikacije alkoholom, konvulzivnih poremećaja, kod pacijenata sa povredom glave, u stanju šoka, kod smanjenog nivoa svesti nepoznatog uzroka, kod povećanog intrakranijalnog pritiska bez mogućnosti ventilacije.

Buprenorfin povremeno izaziva depresiju disanja. Zbog toga je potreban oprez kada se leče pacijenti sa oštećenom funkcijom disanja ili pacijenti koji primaju lek koji može uzrokovati depresiju disanja.
Buprenorfin znatno manje razvija zavisnost nego čisti opioidni agonisti. U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima prilikom primene leka Transtec nisu zapaženi simptomi obustave. Ipak, nakon dugotrajne upotrebe leka Transtec ne mogu se sasvim isključiti simptomi obustave, slični onima koji se javljaju kod obustave primene opijata (videti odeljak 4.8). Ti simptomi su: nemir, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni poremećaji.
Kod pacijenata koji zloupotrebljavaju opioide, supstitucija sa buprenorfinom može sprečiti simptome obustave. To je donekle rezultiralo zloupotrebom buprenorfina, zbog toga lekar treba biti oprezan kada ga propisuje pacijentima za koje sumnja da imaju problema sa zloupotrebom sredstava zavisnosti.

Buprenorfin se metaboliše u jetri. Kod pacijenata sa poremećajima funkcije jetre može se promeniti jačina i trajanje efekta. Zbog toga, tokom lečenja lekom Transtec takve pacijente treba pažljivo nadzirati.

Sportisti bi trebalo biti obavešteni da ovaj lek može uzrokovati pozitivnu reakciju na testovima za kontrolu dopinga u sportu.

Rizik od istovremene primene sa lekovima sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena leka Transtec i sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene primene leka Transtec i lekova sa sedativnim dejstvom treba da bude rezervisano samo za pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. U tom slučaju, treba primeniti najmanju efektivnu dozu lekova, a trajanje terapije treba da je što kraće.

Stanje pacijenata treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Preporučuje se da se pacijenti ili njihovi negovatelji obaveste o mogućim rizicima pojave ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centalnu apneu u snu (*Central sleep apnoea*) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Upotreba opioida povećava rizik od centralne apnee u snu zavisno od doze. Kod pacijenata koji imaju centralnu apneu u snu, treba razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Pedijatrijska populacija

S obzirom na to da lek Transtec nije ispitivan kod pacijenata mlađih od 18 godina, ne preporučuje se primena ovog leka kod pacijenata tog uzrasta.

Pacijenti sa povišenom telesnom temperaturom/izloženi vrućini

Povišena telesna temperatura i visoka spoljna temperatura mogu povećati propusnost kože. Teoretski se tokom lečenja buprenorfinom u takvim uslovima može povećati koncentracija buprenorfina u serumu. Zbog toga, za vreme lečenja lekom Transtec treba obratiti pažnju na činjenicu da postoji veća mogućnost opioidnih reakcija kod febrilnih pacijenata ili kod osoba čija je temperatura kože povišena usled drugih razloga.

Serotoninski sindrom

Istovremena primena leka Transtec sa drugim serotonergičkim agensima, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklični antidepresivi može dovesti do nastanka serotoninskog sindroma, potencijalno životno-ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.5).
Ukoliko je istovremena primena buprenorfina sa serotonergičkim agensima klinički opravdana, savetuje se pažljivo praćenje stanja pacijenta, naročito nakon započinjanja lečenja ili povećanja doze.
Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne abnormalnosti i / ili gastrointestinalne simptome.
Ukoliko postoji sumnja za nastanak serotoninskog sindroma, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, u zavisnosti od težine simptoma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pri primeni MAO inhibitora u poslednjih 14 dana pre primene opioida petidina zabeležene su po život opasne interakcije sa uticajem na centralni nervni sistem, respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije ne mogu isključiti između MAO inhibitora i leka Transtec (videti odeljak 4.3).

Pri primeni leka Transtec sa drugim opioidima, anesteticima, hipnoticima, sedativima, antidepresivima, neurolepticima, te uopšte sa lekovima koji imaju depresivno dejstvo na disanje i centralni nervni sistem, efekat na CNS može biti pojačan. To se takođe odnosi na alkohol.

Pri istovremenoj primeni sa inhibitorima ili induktorima enzimskog sastava CYP 3A4, dejstvo leka Transtec može se pojačati (inhibitori) ili oslabiti (induktori).

Sedativni lekovi kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena opioida sa drugim lekovima sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog dejstva na CNS. Dozu leka Transtec i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Potreban je oprez ukoliko se buprenorfin primenjuje istovremeno sa:
- serotonergičkim lekovima, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, jer je povećan rizik od nastanka serotoninskog sindroma, potencijalno životno-ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi leka Transtec kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost na reprodukciju (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Pred kraj trudnoće visoke doze buprenorfina mogu izazvati depresiju disanja novorođenčeta, čak i nakon kratkog perioda primene. Dugotrajna primena buprenorfina tokom posednja tri meseca trudnoće može kod novorođenčeta uzrokovati sindrom obustave primene leka.
Zbog toga je primena leka Transtec kontraindikovana tokom trudnoće.

Dojenje
Buprenorfin se izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja na pacovima pokazala su da buprenorfin može inhibirati laktaciju.
Lek Transtec se ne sme primenjivati tokom dojenja.

Plodnost
Uticaj buprenorfina na plodnost kod ljudi nije poznat. Buprenorfin nije uticao na plodnost u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Transtec ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Čak i onda kada se upotrebljava prema uputstvima, postoji mogućnost da lek Transtec do te mere negativno utiče na reakcije pacijenata, da bezbednost u saobraćaju i sposobnost rada sa mašinama budu smanjeni.

To se posebno odnosi na početak lečenja, pri svakoj promeni doze, kao i kada se lek Transtec primenjuje zajedno sa drugim supstancama sa centralnim delovanjem, uključujući alkohol, anksiolitike, sedative i hipnotike.

Pacijenti na koje lek tako deluje (npr. koji osećaju vrtoglavicu, pospanost ili imaju zamućen vid ili duple slike), ne smeju upravljati vozilom ni rukovati mašinama dok primenjuju lek Transtec, kao i najmanje 24 sata nakon što uklone flaster.

Pacijentima koji su stabilizovani na odgovarajućoj terapijskoj dozi ne treba nužno zabraniti upravljanje vozilima i rad sa mašinama, ako nisu prisutni simptomi u prethodno navedenom tekstu.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena nakon primene leka Transtec u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom praćenju.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, počevši od najčešćih, korišćenjem sledeće konvencije: veoma česta (>1/10); česta (≥1/100, <1/10); povremena (≥1/1000, <1/100), retka (≥1/10000, <1/1000); veoma retka (<1/10000); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće zabeležena sistemska neželjena dejstva bila su mučnina i povraćanje.
Najčešće zabeležena lokalna neželjena dejstva bila su eritem i pruritus.

Poremećaji imunskog sistema
Veoma retka: ozbiljne alergijske reakcije*

Poremećaji metabolizma i ishrane
Retka: gubitak apetita

Psihijatrijski poremećaji
Povremena: konfuzija, poremećaj spavanja, nemir
Retka: psihomimetski efekti (npr. halucinacije, anksioznost, noćne more), smanjen libido
Veoma retka: zavisnost, promene raspoloženja

Poremećaji nervnog sistema
Česta: vrtoglavica, glavobolja
Povremena: sedacija, somnolencija
Retka: poremećaj koncentracije, smetnje u govoru, utrnulost, poremećaj ravnoteže, parestezija (npr. osećaj bockanja ili žarenja na koži)
Veoma retka: fascikulacije mišića, parageuzija

Poremećaji oka
Retka: smetnje vida, zamućen vid, edem kapaka
Veoma retka: mioza

Poremećaji uha i labirinta
Veoma retka: bol u uhu

Kardiološki poremećaji / Vaskularni poremećaji
Povremena: cirkulacijski poremećaji (kao što je hipotenzija ili, retko, čak i kolaps cirkulacije)
Retka: naleti vrućine

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
Česta: dispneja
Retka: depresija disanja
Veoma retka: hiperventilacija, štucanje

Gastrointestinalni poremećaji
Veoma česta: mučnina
Česta: povraćanje, konstipacija
Povremena: suva usta
Retka: gorušica
Veoma retka: snažan nagon na povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Veoma česta: eritem, pruritus
Česta: egzantem, dijaforeza
Povremena: osip
Retka: urtikarija
Veoma retka: pustule, vezikule
Nepoznata učestalost: kontaktni dermatitis, promena boje kože na mestu aplikacije flastera.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema
Povremena: retencija urina, smetnje pri mokrenju

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki
Retka: smanjena erekcija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
Česta: edem, umor
Povremena: premorenost
Retka: simptomi obustave*, reakcije na mestu primene
Veoma retka: bol u grudnom košu

*videti odeljak c)

c) U nekim su se slučajevima pojavile odložene alergijske reakcije sa izraženim znacima zapaljenja. U takvim slučajevima treba prekinuti lečenje lekom Transtec.
Buprenorfin ima nizak rizik za razvoj zavisnosti. Prestankom primene leka Transtec malo je verovatno da će doći do razvoja simptoma obustave. Razlog tome jeste vrlo spora disocijacija buprenorfina od opijatnih receptora i postepeno smanjenje koncentracije buprenorfina u serumu (obično tokom 30 sati nakon uklanjanja poslednjeg transdermalnog flastera). Ipak, nakon dugotrajne upotrebe leka Transtec, ne mogu se sasvim isključiti simptomi obustave slični onima koji se javljaju tokom obustave opijata.
Ti simptomi uključuju agitaciju, anksioznost, nervozu, nesanicu, hiperkineziju, tremor i gastrointestinalne smetnje.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Buprenorfin ima široku granicu sigurnosti. Zbog kontrolisane brzine otpuštanja malih količina buprenorfina u cirkulaciju, mala je verovatnoća da će doći do visokih ili toksičnih koncentracija buprenorfina u krvi. Maksimalna koncentracija buprenorfina u serumu je šest puta manja nakon nanošenja transdermalnog flastera 70 mikrograma/h nego nakon intravenske primene terapijske doze buprenorfina od 0,3 mg.

Simptomi
Nakon predoziranja buprenorfina generalno se mogu očekivati simptomi slični onima kod drugih analgetika koji deluju na centralni nervni sitem (opioida). To su: depresija disanja, sedacija, somnolencija, mučnina, povraćanje, kardiovaskularni kolaps i izrazita mioza.

Terapija
Treba primeniti opšte hitne mere. Osigurati prohodnost disajnih puteva (aspiracija!), održavati disanje i cirkulaciju zavisno od simptoma. Nalokson ima ograničen uticaj na respiratornu depresiju uzrokovanu buprenorfinom. Potrebne su visoke doze bilo u obliku ponovljenih bolusa ili infuzije (na primer počevši sa bolus primenom od 1-2 mg intravenski. Kada se postigne odgovarajući antagonistički efekat preporučuje se upotreba infuzije da bi se održala konstantna koncentracija naloksona u plazmi). Zbog toga se mora uspostaviti odgovarajuća ventilacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: Analgetici; derivati oripavina
ATC šifra: N02AE01

Buprenorfin je jak opioid sa agonističkom aktivnošću na μ-opioidnim receptorima i antagonističkom aktivnošću na κ-opioidnim receptorima. Čini se da buprenorfin ima opšte karakteristike morfina, ali poseduje svoja specifična farmakološka i klinička svojstva.
Dodatno, brojni faktori, npr. indikacije i klinički okvir, put primene i interindividualna varijabilnost pacijenata, imaju uticaj na analgeziju i zbog toga se to mora uzeti u obzir pri poređenju analgetika.
U svakodnevnoj kliničkoj praksi, različiti opioidi se svrstavaju prema relativnoj potentnosti, iako je to pojednostavljen pristup.
Relativna potentnost buprenorfina, primenjenog na različite načine i u različitim kliničkim okvirima, opisana je u literaturi kako sledi:

- Morfin p.o. - BUP i.m. kao 1 : 67 – 150 (jednokratna doza; akutni bol)
- Morfin p.o. - BUP s.l. kao 1: 60 – 100 (jednokratna doza, akutni bol; višekratna doza, hronični bol, bol koju uzrokuje rak)
- Morfin p.o. – BUP TTS kao 1 : 75 – 115 (višekratna doza, hronični bol)

Skraćenice:

p.o.= peroralno; i.m.= intramuskularno; s.l.= sublingvalno; TTS= transdermalno; BUP= buprenorfin
Neželjene reakcije slične su onima kod drugih jakih opioidnih analgetika. Čini se da buprenorfin ima manji potencijal razvoja zavisnosti nego morfin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšte karakteristike aktivne supstance
Vezivanje buprenorfina za proteine plazme iznosi 96 %.
Buprenorfin se metaboliše u jetri u N-dealkilbuprenorfin (norbuprenorfin) i u metabolite konjugate glukuronida. Dve trećine aktivne supstance eliminišu se nepromenjene u fecesu, a jedna trećina se eliminiše kao konjugat nepromenjenog ili dealkiliranog buprenofina preko mokraćnog sistema. Postoji dokaz enterohepatične recirkulacije buprenorfina.
Ispitivanja na ženkama pacova koje nisu skotne i ženkama pacova koje su skotne pokazala su da buprenorfin prolazi kroz krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Koncentracije u mozgu (koji je sadržavao samo nepromenjeni buprenorfin) nakon parenteralne primene bile su 2 – 3 puta više od one nakon oralne primene. Buprenorfin se posle intramuskularne ili oralne primene akumulira u gastrointestinalnom lumenu ploda – verovatno zbog izlučivanja žuči, jer se enterohepatična cirkulacija još nije potpuno razvila.

Karakteristike leka Transtec kod zdravih dobrovoljaca
Buprenorfin se nakon primene apsorbuje kroz kožu. Buprenorfin kontinuirano ulazi u sistemsku cirkulaciju kontrolisanim otpuštanjem sa lepljivog matriks-sastava na polimerskoj bazi.
Nakon početne primene leka Transtec, koncentracija buprenorfina u plazmi se postepeno povećava, a nakon 12 – 24 sata u plazmi se dostiže minimalna efektivna koncentracija od 100 pg/ mL. Iz ispitivanja sa lekom Transtec 35 mikrograma/h kod zdravih dobrovoljaca, ustanovljeni su prosečna C_{max} od 200 do 300 pg/mL i prosečna t_{max} od 60 do 80 h. U jednom ukrštenom ispitivanju na dobrovoljcima su bili primenjeni lek Transtec 35 mikrograma/h i lek Transtec 70 mikrograma/h. Iz ovog ispitivanja dokazana je proporcionalnost doze za različite jačine.
Nakon uklanjanja leka Transtec, koncentracija buprenorfina u plazmi se postepeno smanjuje pa se eliminiše uz poluvreme eliminacije od oko 30 sati (u rasponu od 22 do 36). Zbog kontinuirane apsorpcije buprenorfina iz depoa u koži, eliminacija je sporija nego nakon intravenske primene.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Standardna toksikološka ispitivanja nisu donela dokaz o postojanju posebnih potencijalnih rizika za ljude. U ispitivanjima koja su sprovedena na pacovima sa ponovljenim dozama, uočen je smanjen porast telesne mase.

U ispitivanjima plodnosti i opšte reproduktivne sposobnosti kod pacova, nisu zabeleženi štetni efekti. Ispitivanja na pacovima i kunićima otkrila su znakove fetotoksičnosti i povećani gubitak zametka nakon implantacije, ali samo pri maternalnim toksičnim dozama.

Ispitivanja na pacovima pokazala su smanjen intrauterini rast, zakasneli razvoj određenih neuroloških funkcija te visoku stopu perinatalne/postnatalne smrtnosti kod novorođenih pacova, nakon što su ženke lečene tokom gestacije ili laktacije. Dokazano je da su komplikacije tokom koćenja i smanjena laktacija doprineli tim učincima. Nije bilo dokaza embriotoksičnosti, uključujući teratogenost, kod pacova i kunića.

Ispitivanja mutagenog potencijala buprenorfina *in vitro* i *in vivo* nisu pokazala klinički relevantne efekte.

Dugoročnim ispitivanjima na pacovima i miševima nije pronađen dokaz kancerogenog potencijala koji je relevantan za ljude.

Raspoloživi toksikološki podaci nisu ukazivali na potencijal razvoja senzibilizacije na pomoćne supstance u transdermalnim flasterima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Oleiloleat;
Adheziv od akrilat-vinilacetat kopolimera, sa umreživačem (Duro-Tak 387-2054);
Povidon K90;
Levulinska kiselina;
Polietilen tereftalat (PET) mrežica;
Polietilen tereftalat (PET) folija;
Adheziv od akrilat-vinilacetat kopolimera, bez umreživača (Duro-Tak 387-2051);
Mastilo za štampu plave boje, sastav:
-Pigmenti;
-Propilacetat;
-Etilacetat;
-n-Butilacetat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je zapečaćena kesica sa zaštitom za decu, koja se sastoji od identičnog gornjeg i donjeg sloja laminata, koji se sastoji od (spolja ka unutra) papira, polietilen tereftalata, polietilena, aluminijuma i poli(akrilna kiselina-ko-etilena) (= surlyn).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 transdermalna flastera (4 kesice sa po jednim transdermalnim flasterom) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lek Transtec 35 mikrograma/h: 515-01-04463-18-001

Lek Transtec 52,5 mikrograma/h: 515-01-04464-18-001

Lek Transtec 70 mikrograma/h: 515-01-04465-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

19.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.